·综述·

膜联蛋白 A1 在呼吸系统疾病中的研究进展

谭会会[1]，毛伟[2*]，杨子涵[1]

1.310053 浙江省杭州市，浙江中医药大学第三临床学院康复医学院
2.313000 浙江省湖州市，浙江中医药大学附属湖州市中医院呼吸与危重症科
*通信作者：毛伟，主任医师；E-mail：MW19732023@163.com

【摘要】 膜联蛋白 A1（ANXA1）是一种强大的抗炎蛋白，在呼吸系统疾病中的研究进展日益引起关注。研究表明，ANXA1 可能通过调节炎症反应、清除氧化应激物质、影响细胞凋亡参与呼吸系统疾病的病理生理过程。但目前 ANXA1 参与上述疾病过程的研究缺乏有效的整合。本文通过归纳近年来相关文献，系统、全面地总结了 ANXA1 对慢性阻塞性肺病（简称慢阻肺）、哮喘、肺纤维化、肺缺血再灌注损伤和肺癌的影响，探讨了 ANXA1 参与上述疾病发生进展的作用机制。研究表明，ANXA1 通过调控多种炎症信号通路，参与抑制白细胞的迁移、黏附及中性粒细胞凋亡，发挥抗炎作用，抑制哮喘气道高反应性，减轻慢阻肺肺部炎症、改善肺纤维化。此外，ANXA1 还影响肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭。本文能够为 ANXA1 在呼吸系统疾病的治疗提供一定的参考，为深入研究提供借鉴。

【关键词】 呼吸道疾病；膜联蛋白 A1；炎症；纤维化；哮喘；慢性阻塞性肺疾病
【中图分类号】 R 725.6 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0154

Research Progress of Annexin A1 in Respiratory Diseases

TAN Hui hui[1]，*MAO Wei*[2*]，*YANG Zi han*[1]

1.School of Rehabilitation Medicine，the Third Clinical College of Zhejiang Chinese Medicine University，Hangzhou 310053，China
2.Department of Respiratory and Critical Care Medicine，Huzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University，Huzhou 313000，China
**Corresponding author：MAO Wei，Chief physician；E-mail：MW19732023@163.com*

【Abstract】 Annexin A1（ANXA1）is a potent anti-inflammatory protein，and research progress regarding its role in respiratory diseases has increasingly attracted attention. Research indicates that ANXA1 may participate in the pathophysiological process of respiratory diseases by regulating inflammatory response，clearing oxidative stress substances，and influencing cell apoptosis. However，there is currently a lack of effective integration in the research on ANXA1′s involvement in the aforementioned disease processes. This article systematically and comprehensively summarizes the effects of ANXA1 on chronic obstructive pulmonary disease（COPD），asthma，pulmonary fibrosis，lung ischemia-reperfusion injury and lung cancer by reviewing relevant literature from recent years. It explores the mechanisms by which ANXA1 is involved in the occurrence and progression of these diseases. Research shows that ANXA1 exerts anti-inflammatory effects by regulating various inflammatory signaling pathways，participating in the inhibition of leukocyte migration，adhesion，and neutrophil apoptosis，suppressing airway hyperreactivity in asthma，alleviating pulmonary inflammation in COPD，and improving pulmonary fibrosis. In addition，ANXA1 also affects the proliferation，metastasis，and invasion of tumor cells. This article can provide a reference for the treatment of ANXA1 in respiratory diseases and serve as a guide for further in-depth research.

【Key words】 Respiratory tract diseases；Annexin A1；Inflammation；Fibrosis；Asthma；COPD

基金项目：浙江省自然科学基金资助项目（LGF22H290002）
引用本文：谭会会，毛伟，杨子涵. 膜联蛋白 A1 在呼吸系统疾病中的研究进展［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0154.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
TAN H H，MAO W，YANG Z H. Research progress of annexin A1 in respiratory diseases［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］



慢性呼吸系统疾病（CRDs）是指发生在肺和气道的慢性疾病，包括慢性阻塞性肺疾病(以下简称慢阻肺)、哮喘、肺纤维化等，是造成全球非传染性疾病负担不断加重的重要原因[1]。2017 年全球共有 3 914 196 人死于 CRDs，比 1990 年（331 720 人）增加了 18%，使 CRDs 成为仅次于心血管疾病的第三大死因，对人类健康造成严重威胁[2]。目前全球呼吸系统疾病患病率仍在上升。因此 CRDs 的临床防治仍是现代医学面临的巨大难题之一。

目前CRDs治疗主要包括药物治疗、康复治疗、氧疗、手术治疗等多种方法，但基本局限于药物治疗。对于某些慢性呼吸系统疾病如支气管哮喘、慢阻肺，常用的药物包括支气管扩张剂、吸入类固醇、抗生素等。虽然这些药物可以有效缓解症状和控制疾病进展，但长期使用可能会导致耐药性、药物不良反应等问题。且目前尚未有根治性药物，治疗效果有限。因此，迫切需要新的干预手段或治疗药物。

膜联蛋白（ANX）A1 已被证明是体内重要的抗炎物质，对心肌梗死、动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注损伤等心血管系统疾病通过抑制炎症反应和促进炎症消退发挥保护作用，是近年来研究的热点。近期研究表明 ANXA1 不仅在心血管疾病中发挥重要作用，还可能通过调节炎症反应、细胞分化和增殖，信号调控、凋亡细胞吞噬清除，影响免疫反应等途径影响肺部健康和呼吸系统疾病的发展，参与呼吸系统疾病的病理、生理过程。有研究探讨了 ANXA1 与呼吸系统疾病之间的关联，并提出了其在呼吸系统疾病治疗和预防中的潜在作用[3-4]。深入研究 ANXA1 在呼吸系统疾病中的作用机制，有望为相关疾病的治疗和管理提供新的思路和策略。本文通过总结 ANXA1 在呼吸系统疾病中的最新研究成果，阐明 ANXA1 与 CRDs，包括哮喘、慢阻肺、肺纤维化的相关性，此外，还介绍了 ANXA1 在肺癌和肺缺血再灌注损伤中的作用及潜在影响，以期为呼吸系统疾病的科学研究和临床治疗提供新思路。

1 本文文献检索策略

计算机检索 PubMed、中国知网等数据库，检索时间设定为建库至 2023 年 12 月，中文检索词包括“膜联蛋白 A1”“纤维化”“肺癌”“哮喘”“慢阻肺”“再灌注损伤”，英文检索词包括“ANXA1”“COPD”“NSCLC”“Asthma”“Fibrosis”“Ischemia-reperfusion injury”“Airway hyperresponsiveness”“Inflammation”。纳入标准：文献内容涉及 ANXA1 的生理学作用、作用机制，ANXA1 对慢阻肺、哮喘、肺纤维化等呼吸系统疾病发生和发展的影响。排除标准：与本文主题无关联、质量差、无法获得全文的文献。最终纳入文献 51 篇。

2 膜联蛋白 A1 的结构和功能

2.1 膜联蛋白 A1 的结构

膜联蛋白超家族（Annexins）是一组具有高度同源性的蛋白质，其特征是能够以钙依赖性方式结合磷脂[5]。目前 Annexins 超家族可以分为 A，B，C，D，E 5 组，A 组主要存在于脊椎动物的细胞内，有 12 个成员。ANXA1 于 1979 年被发现，是该家族首个被描述的成员，又称为脂皮素 1（lipocotin1）、磷脂酶 A2（PLA2）抑制蛋白[6]。ANXA1 除了在中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞中高表达外，还存在于多种组织和器官中，包括心脏、肝脏、脾脏、结肠、胰腺、脑、脂肪组织、前列腺组织和肺组织[7-8]。在结构上，ANXA1 由中心钙结构域和 N 端功能结构域组成[9-10]。ANXA1 及其模拟肽，如 N 端结构域衍生的 Ac2-26，可与 G 蛋白偶联受体中的甲酰肽受体（FPR）家族结合，参与抗炎症反应、细胞分化和增殖、细胞死亡信号调控、凋亡细胞吞噬清除等许多细胞生命活动[11]。近年来，随着研究的深入，人们发现 ANXA1 与呼吸系统疾病有关，并通过相关信号通路影响疾病的发生发展。

2.2 膜联蛋白 A1 的功能

ANXA1 参与多种炎症因子信号通路的调节[12-13]。例如：ANXA1 特异性抑制磷脂酶 A2（PLA2），阻碍花生四烯酸及其促炎代谢衍生物，如血栓素 A2 和前列腺素 E2、I2、D2 和 F2α 的释放[14]。ANXA1 还能激活 p38/MAPK/Hsp27 信号传导，抑制环氧化酶-2（COX-2）、前列腺素 E2（PGE2）和一氧化氮合酶（NOS）的合成，促进抗炎细胞因子白介素（IL）-10 的产生，抑制炎症损伤[15]。还有研究表明，ANXA1 模拟肽 Ac2-26 可激活 PI3K/Akt 信号通路，抑制核因子 κB（NF-κB）活性、降低肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、IL-1β、IL-6 水平，进而减轻肾脏组织病理性损伤，缓解脓毒症诱导的急性肾损伤[16]。

ANXA1 参与抑制白细胞的迁移、黏附及中性粒细胞凋亡。当受到炎症刺激时，白细胞黏附到损伤部位的血管内皮，刺激大量白细胞胞内的 ANXA1 快速外化通过 Ca 离子与自身 FPR2 受体结合，促进黏附的白细胞/单核细胞从血管内皮上脱落[17]。FPR2 受体敲除后，内源性 ANXA1 抑制中性粒细胞聚集和迁移的作用明显减弱[18]。PERRETTID 等[19]观察到，ANXA1 能竞争性抑制白细胞内的 $\alpha 4\beta 1$ 整合素与血管细胞黏附分子（VCAM）-1 相互作用，导致 L-选择素以钙依赖性方式从白细胞脱落，阻止了白细胞与内皮细胞的拴系、滚动和牢固黏附以进行迁移，从而减少炎症细胞的浸润。ANXA1 导致 B 淋巴细胞瘤基因 -2 蛋白（Bcl-2）相关

死亡启动子（Bad）去磷酸化，从而激活凋亡效应机制[20]。除了启动细胞凋亡外，ANXA1 还可作为清除凋亡细胞的调节因子。SCANNELL 等[21]研究表明，促凋亡中性粒细胞的预处理培养基释放了促吞噬因子，其中含有丰富的 ANXA1 及其衍生肽，能促进巨噬细胞吞噬清除凋亡中性粒细胞。

ANXA1 还会影响肿瘤细胞的转移、增殖、侵袭等生物学行为，但具体是促进还是抑制作用尚存在争议。ANXA1 在肿瘤组织中表达具有高度特异性。ANXA1 在乳腺癌[22]、黑色素瘤[23]高表达，与预后较差、无病生存率和总生存率较低相关。相反，在鳞状头颈癌[24]中 ANXA1 表达水平低，并且与预后较差、分化差、总生存期较低和复发率较高有关。研究表明 ANXA1 还可能通过调节细胞程序性死亡配体 -1（PD-L1）影响肿瘤的免疫逃避机制[25]。

3 膜联蛋白 A1 与呼吸系统疾病相关联

3.1 支气管哮喘

ANXA1 通过调控 IL-4、TNF-α、转化生长因子 -β（TGF-β）、嗜酸性粒细胞趋化蛋白（Eotaxin-1/CCL11）、单核细胞趋化因子（MCP-1）等炎症因子和趋化因子参与气道高反应病理生理过程。早期研究发现，与慢性持续期哮喘患者相比，急性发作期患者的血浆 ANXA1 水平显著降低[26]，这提示 ANXA1 在哮喘的发展中可能是保护性因素。一项关于儿童喘息的全基因组关联研究将 ANXA1 确定为持续性喘息的易感位点，发现 ANXA1 缺失会导致过敏原攻击时气道高反应性（AHR）增加，以及辅助型 T 细胞 2（Th2）炎症水平升高。这项研究通过建立尘螨诱导过敏性气道小鼠模型发现，在野生型（WT）小鼠中 ANXA1 信使 RNA（mRNA）被显著诱导，ANXA1 蛋白表达增加能控制肺部对过敏原的炎症反应，而 ANXA1 基因敲除（-/-）小鼠在接触尘螨过敏原后，导致过敏原激发时 AHR 和 Th2 炎症的升高[27]。GUAN 等[28]也得到了相似结论，他们发现经过敏原刺激的 ANXA1-/- 小鼠表现出自发性 AHR 和过敏原特异性抗体反应加剧。TATIANAY 等[29]通过进一步研究其机制表明，与 WT 小鼠相比，尘螨诱导的 ANXA1-/- 小鼠血中的细胞因子（IL-4、TNF-α、TGF-β）和趋化因子（Eotaxin-1/CCL11 和 CCL2/MCP-1）过表达，且表现出 AHR 增加、嗜酸性粒细胞聚集、上皮下纤维化和黏液高分泌明显加重。通过给予 ANXA1-/- 小鼠 ANXA1 模拟肽 Ac2-26 治疗后，变应原激发引起的嗜酸性粒细胞浸润、细支气管周围纤维化和黏液加重明显减轻，上述炎症介质表达减低。对 ANXA1 过表达的人支气管上皮细胞实验发现，ANXA1 过表达还可以抑制细胞凋亡和氧化应激，保护支气管上皮细胞，改善哮喘症状，具体机制是，ANXA1 通过降低活性氧（ROS）程度和调节超氧化物歧化酶（SOD）、谷胱甘肽过氧化酶（Gpx）、丙二醛（MDA）和低密度脂蛋白（LDH）水平显著降低氧化应激，通过 PTEN/FAK/PI3K/Akt 通路来调节 Bcl-2 关联 X 蛋白（Bax）、Bcl-2 和细胞周期蛋白 D1（cyclin D1）表达抑制细胞凋亡[30]。综上所述，ANXA1 能通过调控炎症因子、降低氧化应激、抑制细胞凋亡等作用降低 AHR，在哮喘的发生发展中起着关键的调节作用，ANXA1 可能是哮喘的潜在标志物和治疗靶点。

3.2 慢阻肺

吸烟是导致慢阻肺发生的主要危险因素之一。研究表明[31]，ANXA1 能减轻吸烟诱导慢阻肺大鼠的肺部炎症、气道纤维化。长期暴露于香烟烟雾诱导的慢阻肺 Wistar 大鼠的支气管肺泡灌洗液（BALF）中淋巴细胞和巨噬细胞增加，血液中葡萄糖和 γ 谷氨酰转肽酶（γ-GT）水平升高，活化的巨噬细胞分泌各种炎症介质，可导致组织破坏和纤维化。在此基础上，大鼠戒烟后 ANXA1 表达增加并伴随 NF-κB 水平降低，同时检测出 BALF 中淋巴细胞及血中葡萄糖、γ-GT、促炎因子（IL-1β、IL-6、MCP-1）水平降低，气道上皮组织恢复更明显，上皮内的纤毛重新出现[31]。SANT′ANAM 等研究者发现[32]，荜茇酰胺（PL）可能通过调节 ANXA1 减轻香烟烟雾诱导的慢阻肺小鼠全身和肺部的炎症反应。通过比较 PL 治疗和未经治疗的香烟烟雾诱导的慢阻肺小鼠发现，PL 治疗的小鼠 ANXA1 表达增加，BALF 中的淋巴细胞、中性粒细胞和巨噬细胞减少，肺组织切片中的环氧化酶（COX-2）、NF-kB 和中性粒细胞弹性蛋白酶（NE）表达降低，肺组织炎症渗出缓解，肺通气有所改善。而未治疗组小鼠出现炎性细胞浸润、肺泡间隔和肺泡腔增大[32]。气道纤维化与慢阻肺患者气道阻塞正相关，对人支气管上皮细胞培养和人肺成纤维细胞分离的研究中检测发现，人支气管上皮组织纤维化与 ANXA1 有剂量相关性，当给予外源性 ANXA1 的剂量增加到 150 ng/mL 时，Ⅲ型胶原蛋白的产生减少，纤维化减弱，高剂量的 ANXA1 可减弱Ⅲ型胶原的产生，有抗纤维化作用。这一过程可能与 p38 MAPK、ERK1/2 信号通路有关，但需要进一步的研究来确定 ANXA1 在 p38 MAPK 中的确切作用[33]。综上所述，ANXA1 可能通过减少炎症细胞浸润、炎症介质的表达和Ⅲ型胶原蛋白的沉积改善吸烟慢阻肺患者的气道炎症和气道纤维化。因此 ANXA1 可能是治疗慢阻肺的新靶点。但上述研究均是针对 ANXA1 在吸烟诱导的小鼠模型或临床实验中的影响进行探索，且样本量较小，未来还需要更大样本量深入研究 ANXA1 在其他因素导致的慢阻肺中的作用。

3.3 肺缺血再灌注损伤

缺血再灌注损伤（IRI）会导致血管内皮受损，促进内皮细胞释放一氧化氮合酶（NOS）和活性氧（ROS），并激活中性粒细胞在组织内聚集，产生炎症“级联瀑布”效应[34]。IRI 诱导的急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征（ALI/ARDS）可发生在各种临床疾病中，包括肺移植、失血性休克、感染性休克、心脏骤停复苏和肺栓塞[35]，导致与功能障碍和死亡率相关的长期组织损伤。ANXA1 在肺 IRI 中可减轻肺水肿、减少促炎细胞因子的生成，并促进肺泡上皮细胞的转化，参与肺泡上皮的修复和再生。有研究发现，在 IRI 导致的急性肺损伤的小鼠模型中，Ac2-26 通过激活 FPR2 受体可减轻肺水肿，减少氧化应激、细胞凋亡、中性粒细胞浸润，这可能与丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶 1（MKP-1）抑制单磷酸腺苷活化蛋白激酶（MAPK）通路激活从而抑制炎症反应有关，用 FPR2 拮抗剂 Boc2 处理可以消除 Ac2-26 的这种抗炎保护作用[36]。Ⅰ型肺泡上皮细胞（ATI）是维持肺泡结构的主要细胞，IRI 会导致 ATIs 损伤，使肺泡通透性增加，ANXA1 能诱导Ⅱ型肺泡上皮细胞（ATIIs）转化为 ATIs，促进肺泡的修复和再生[37]。给予急性肺损伤的小鼠低浓度芝麻素（20 μM），发现这些小鼠血中急性肺损伤标志物水通道蛋白 -5（AQP5）、晚期糖基化终产物（RAGE）和囊性纤维化跨膜转导调节因子（CFTR mRNA）水平降低，诱导 ATIIs 转化为 ATIs，从而减轻急性肺损伤，这一过程可能与 ANXA1 有关，但具体机制尚不明确[38]。综上所述，通过外源性给予 Ac2-26 激活 FPR2 受体抑制肺 IRI 引起的一系列炎症反应，并促进肺泡上皮的修复，从而发挥保护作用。

3.4 肺纤维化

肺纤维化（PF）是一种致命的、毁灭性的和不可逆的间质性肺疾病，正常的肺解剖结构被成纤维细胞和肺泡上皮细胞中纤维结缔组织的主动重塑、增生过程所取代。这种疾病可能是特发性的，称为特发性肺纤维化（IPF），最终导致呼吸衰竭、肺功能障碍甚至死亡[39]。控制炎症是一种减轻纤维化的治疗策略。研究表明，ANXA1 通过抑制炎症因子或通路减少细胞外基质沉积在肝、肾及囊性纤维化中表现出抑制纤维化作用[40]。然而，ANXA1 在肺组织的抗纤维化作用仍存在争议。研究人员收集了 IPF 患者的血清和支气管肺泡灌洗液（BALF），通过对抗原进行血清学鉴定，发现 ANXA1 能够提高 IPF 患者 T 淋巴细胞应答和抗体产生，ANXA1 的 N 端结构域可能在 IPF 的急性加重中发挥一定作用[41]。LAI 等[33]也得到了相似的研究结果，他们发现 ANXA1 能通过上调细胞外调节蛋白激酶（ERK1/2）和 p38 MAPK 信号通路诱导肺成纤维细胞活化、增殖和迁移，从而加重肺纤维化。然而，在博来霉素诱导的小鼠肺纤维化模型中，与野生型小鼠相比，ANXA1-/- 小鼠使用了博来霉素后血液及 BALF 的中性粒细胞、巨噬细胞、TGF-β1、IFN-γ 和 TNF-α 水平升高，表现出更严重的肺纤维化迹象，且致死率增加，给予这些小鼠 Ac2-26 治疗后表现出细支气管上皮周围结缔组织沉积明显减少，肺纤维化减轻[42]。这提示 ANXA1 能通过抑制炎症因子和炎症细胞浸润减少胶原沉积，发挥抗肺纤维化作用。同样的，在矽肺小鼠模型中，与野生型小鼠相比，ANXA1-/- 小鼠二氧化硅诱导的病理变化明显加重，给予这些小鼠 Ac2-26 可降低 IL-13、MCP-1 和胶原的产生，减轻肺纤维化[43]。另外一项研究试图解释这一现象的具体机制，发现通过使用小干扰 RNA（siRNA）沉默 ANXA1 可激活 ERK 和 NF-κB 通路增加肺成纤维细胞的增殖[44]。综上，ANXA1 在肺纤维化中的作用存在争议，未来需要进一步的研究来阐明。

3.5 肺癌

肺癌是发病率和死亡率最高的癌症之一。根据 GLOBOCAN 统计，肺癌的发病率和死亡例数分别占所有癌症总数的 11.6% 和 18.4%[45]。早期研究发现，ANXA1 在肺癌组织的表达水平通常较正常组织显著增高[46]。ANXA1 可能与肺癌之间存在关联。ELAKAD 等[47]研究发现，在肺鳞癌（SQCLC）患者中 ANXA1 高表达通过抑制肿瘤细胞的转移而延长患者的总生存期，但在肺腺癌患者中无此相关性。然而，DENG 等[48]研究发现，ANXA1 通过调节丝氨酸 / 苏氨酸激酶（GSK3β）活性抑制非小细胞肺癌（NSCLC）细胞的迁移。ANXA1 过表达降低了 NSCLC 细胞中丝氨酸 9 位点磷酸化 GSK3β 的水平，并可能因此调节其对锌指转录因子（Snail）表达，进而影响 NSCLC 细胞的上皮间质转化（EMT）过程来抑制肿瘤转移，但不影响 NSCLC 细胞的增殖。在过表达 ANXA1 的细胞中敲低 GSK3β 可逆转 ANXA1 过表达对细胞迁移的抑制作用。然而，另一项研究报道，ANXA1 通过与 NF-κB-IKKγ 信号通路负调控微小 RNA 26a（miR-26a）的表达，从而促进 NSCLC 的迁移和侵袭[49]。另一项研究采用 RNA 干扰技术，利用 siRNA 慢病毒载体下调 A549 和 H1299 细胞中 ANXA1 的表达，发现 ANXA1 敲低直接抑制 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭[50]。ANXA1 可能是 PD-L1 的治疗靶点。YU 等[51]研究发现，ANXA1 衍生肽 A11（EYVQTVKSSKG）与 PD-L1 去泛素化酶（USP7）竞争结合 PD-L1，并通过抑制 USP7 介导的 PD-L1 在 NSCLC 细胞中的去泛素化来降解 PD-L1，从而增强 T 淋巴细胞体外杀伤癌细胞的能力，通过增加肿瘤微环境中 CD8 T 淋巴细胞的数量和活化来抑制小鼠肿瘤免疫逃逸。他们在随后的研究中发现，ANXA1 可以通过结合 DNA 修复酶（PARP1）和上调信号转导和转录激活因子 3（stat3）诱导的 PD-L1

表达促进肿瘤免疫逃逸，ANXA1 是 NSCLC 免疫治疗的潜在新靶点，ANXA1 和 PD-L1 的联合表达是预测 NSCLC 抗免疫治疗疗效的潜在标志物[25]。上述研究表明，ANXA1 在肺癌的生物学行为中的作用是矛盾的，表明这些研究结果的有效性方面存在一些问题，或 ANXA1 可能是一种维持肿瘤环境稳态平衡的调节因素，因此，还需更进一步的研究阐明。

4 小结和展望

ANXA1 通过与 FPR2 受体结合调控炎症信号通路及参与抑制白细胞的迁移、黏附及中性粒细胞凋亡，发挥抗炎作用，同时 ANXA1 还影响肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭，参与呼吸系统疾病的病理生理过程。ANXA1 通过调控 IL-4、TNF-α、TGF-β、Eotaxin-1/CCL11、CCL2/MCP-1 等炎症因子和趋化因子减轻氧化应激、抑制细胞凋亡从而降低 AHR。通过减少炎症细胞浸润、炎症介质的表达和胶原蛋白Ⅲ的沉积改善吸烟慢阻肺患者的气道炎症和气道纤维化。ANXA1 还可通过作用于 FPR2 受体抑制肺 IRI 引起的一系列炎症反应，减轻肺水肿、减少促炎细胞因子的生成，并促进肺泡上皮细胞的转化，参与肺泡上皮的修复和再生。ANXA1 在肺癌细胞表达增高，且通过一系列信号通路，如 EMT 过程、NF-κB-miR-26a、PD-L1 相关的免疫逃逸，参与调控肿瘤细胞的生物学行为。因此，ANXA1 有望成为未来治疗和预防上述呼吸系统疾病的新靶点，具有广阔的研究前景。目前 ANXA1 的研究大多是细胞和动物实验，且样本量小，许多具体机制仍不明确，在肺癌和肺纤维化等疾病中的作用仍存在争议。未来需要深入研究 ANXA1 在呼吸系统疾病中的具体机制，才能更好的揭示其对疾病发展的确切影响，最终实现临床转化，加速其在呼吸系统疾病治疗中的应用，并为患者带来更好的治疗效果。

作者贡献：谭会会负责文章的构思与设计，资料的收集与整理，负责论文撰写；毛伟负责文章的修订，文质量的控制和校审，监督和管理；杨子涵负责论文资料的收集与整理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] THE LANCET. GBD 2017：a fragile world [J]. Lancet，2018，392（10159）：1683. DOI：10.1016/s0140-6736（18）32858-7.

[2] COLLABORATORS G C R D. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases，1990-2017：a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 [J]. Lancet Respir Med，2020，8（6）：585-596. DOI：10.1016/S2213-2600（20）30105-3.

[3] LI Y Z，WANG Y Y，HUANG L，et al. Annexin A protein family in atherosclerosis [J]. Clin Chim Acta，2022，531：406-417. DOI：10.1016/j.cca.2022.05.009.

[4] ZHANG H H，ZHANG Z，GUO T T，et al. Annexin A protein family：Focusing on the occurrence，progression and treatment of cancer [J]. Front Cell Dev Biol，2023，11：1141331. DOI：10.3389/fcell.2023.1141331.

[5] DE SOUZA FERREIRA L P，DA SILVA R A，GIL C D，et al. Annexin A1，A2，A5，and A6 involvement in human pathologies [J]. Proteins，2023，91（9）：1191-1204. DOI：10.1002/prot.26512.

[6] SUGIMOTO M A，VAGO J P，TEIXEIRA M M，et al. Annexin A1 and the resolution of inflammation：modulation of neutrophil recruitment，apoptosis，and clearance [J]. J Immunol Res，2016，2016：8239258. DOI：10.1155/2016/8239258.

[7] PURVIS G S D，SOLITO E，THIEMERMANN C. Annexin-A1：therapeutic potential in microvascular disease [J]. Front Immunol，2019，10：938. DOI：10.3389/fimmu.2019.00938.

[8] SHEN X，ZHANG S，GUO Z，et al. The crosstalk of ABCA1 and ANXA1：a potential mechanism for protection against atherosclerosis [J]. Mol Med，2020，26（1）：84. DOI：10.1186/s10020-020-00213-y.

[9] ROSENGARTH A，GERKE V，LUECKE H. X-ray structure of full-length annexin 1 and implications for membrane aggregation [J]. J Mol Biol，2001，306（3）：489-498. DOI：10.1006/jmbi.2000.4423.

[10] BOUDHRAA Z，BOUCHON B，VIALLARD C，et al. Annexin A1 localization and its relevance to cancer [J]. Clin Sci（Lond），2016，130（4）：205-220. DOI：10.1042/CS20150415.

[11] GERKE V，MOSS S E. Annexins：from structure to function [J]. Physiol Rev，2002，82（2）：331-371. DOI：10.1152/physrev.00030.2001.

[12] ARCONE R，ARPAIA G，RUOPPOLO M，et al. Structural characterization of a biologically active human lipocortin 1 expressed in Escherichia coli [J]. Eur J Biochem，1993，211（1/2）：347-355. DOI：10.1111/j.1432-1033.1993.tb19904.x.

[13] PERRETTI M，D'ACQUISTO F. Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation [J]. Nat Rev Immunol，2009，9（1）：62-70. DOI：10.1038/nri2470.

[14] PARENTE L，SOLITO E. Annexin 1：more than an anti-phospholipase protein [J]. Inflamm Res，2004，53（4）：125-132. DOI：10.1007/s00011-003-1235-z.

[15] FILEP J G. Biasing the lipoxin A4/formyl peptide receptor 2 pushes inflammatory resolution [J]. Proc Natl Acad Sci USA，2013，110（45）：18033-18034. DOI：10.1073/pnas.1317798110.

[16] ZHENG Y L，LI Y，LI S，et al. Annexin A1（Ac2-26）-dependent Fpr2 receptor alleviates sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting inflammation and apoptosis in vivo and in vitro [J]. Inflamm Res，2023，72（2）：347-362. DOI：10.1007/s00011-022-01640-9.

[17] HAN P F，CHE X D，LI H Z，et al. Annexin A1 involved in the regulation of inflammation and cell signaling pathways [J]. Chin J Traumatol，2020，23（2）：96-101. DOI：10.1016/j.cjtee.2020.02.002.

[18] BUSS N A P S，GAVINS F N E，COVER P O，et al. Targeting the annexin 1-formyl peptide receptor 2/ALX pathway affords protection



against bacterial LPS-induced pathologic changes in the murine adrenal cortex [J]. FASEB J, 2015, 29 (7): 2930-2942. DOI: 10.1096/fj.14-268375.

[19] DE COUPADE C, SOLITO E, LEVINE J D. Dexamethasone enhances interaction of endogenous annexin 1 with L-selectin and triggers shedding of L-selectin in the monocytic cell line U-937[J]. Br J Pharmacol, 2003, 140 (1): 133-145. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705413.

[20] SOLITO E, KAMAL A, RUSSO-MARIE F, et al. A novel calcium-dependent proapoptotic effect of annexin 1 on human neutrophils [J]. FASEB J, 2003, 17 (11): 1544-1546. DOI: 10.1096/fj.02-0941fje.

[21] SCANNELL M, FLANAGAN M B, DESTEFANI A, et al. Annexin-1 and peptide derivatives are released by apoptotic cells and stimulate phagocytosis of apoptotic neutrophils by macrophages [J]. J Immunol, 2007, 178 (7): 4595-4605. DOI: 10.4049/jimmunol.178.7.4595.

[22] VECCHI L, ALVES PEREIRA ZÓIA M, GOSS SANTOS T, et al. Inhibition of the AnxA1/FPR1 autocrine axis reduces MDA-MB-231 breast cancer cell growth and aggressiveness in vitro and in vivo [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2018, 1865 (9): 1368-1382. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2018.06.010.

[23] BOUDHRAA Z, RONDEPIERRE F, OUCHCHANE L, et al. Annexin A1 in primary tumors promotes melanoma dissemination[J]. Clin Exp Metastasis, 2014, 31 (7): 749-760. DOI: 10.1007/s10585-014-9665-2.

[24] RODRIGO J P, GARCIA-PEDRERO J M, FERNANDEZ M P, et al. Annexin A1 expression in nasopharyngeal carcinoma correlates with squamous differentiation [J]. Am J Rhinol, 2005, 19 (5): 483-487.

[25] XIAO D, ZENG T, ZHU W, et al. ANXA1 promotes tumor immune evasion by binding PARP1 and upregulating Stat3-induced expression of PD-L1 in multiple cancers [J]. Cancer Immunol Res, 2023, 11 (10): 1367-1383. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0896.

[26] LEE S H, LEE P H, KIM B G, et al. Annexin A1 in plasma from patients with bronchial asthma: its association with lung function[J]. BMC Pulm Med, 2018, 18 (1): 1. DOI: 10.1186/s12890-017-0557-5.

[27] GRANELL R, CURTIN J A, HAIDER S, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies of childhood wheezing phenotypes identifies ANXA1 as a susceptibility locus for persistent wheezing[J]. eLife, 2023, 12: e84315. DOI: 10.7554/eLife.84315.

[28] NG F S, WONG K Y, GUAN S P, et al. Annexin-1-deficient mice exhibit spontaneous airway hyperresponsiveness and exacerbated allergen-specific antibody responses in a mouse model of asthma [J]. Clin Exp Allergy, 2011, 41 (12): 1793-1803. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03855.x.

[29] FERREIRA T P T, GUIMARÃES F V, SÁ Y A P J, et al. Annexin-A1-derived peptide Ac2-26 suppresses allergic airway inflammation and remodelling in mice [J]. Cells, 2022, 11 (5): 759. DOI: 10.3390/cells11050759.

[30] CUI Y F, YANG S Y. Overexpression of Annexin A1 protects against benzo [a] Pyrene-induced bronchial epithelium injury [J]. Mol Med Rep, 2018, 18 (1): 349-357. DOI: 10.3892/mmr.2018.8998.

[31] LEBRON I S L, DA SILVA L F, PALETTA J T, et al. Modulation of the endogenous annexin A1 in a cigarette smoke cessation model: potential therapeutic target in reversing the damage caused by smoking? [J]. Pathol Res Pract, 2019, 215 (10): 152614. DOI: 10.1016/j.prp.2019.152614.

[32] SANT'ANA M, SOUZA H R, POSSEBON L, et al. Effect of piperlongumine during exposure to cigarette smoke reduces inflammation and lung injury [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2020, 61: 101896. DOI: 10.1016/j.pupt.2020.101896.

[33] LAI T W, LI Y Y, MAI Z J, et al. Annexin A1 is elevated in patients with COPD and affects lung fibroblast function [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 473-486. DOI: 10.2147/COPD.S149766.

[34] CAI J, CHEN X Y, LIU X Y, et al. AMPK: The key to ischemia-reperfusion injury [J]. J Cell Physiol, 2022, 237 (11): 4079-4096. DOI: 10.1002/jcp.30875.

[35] CAPUZZIMATI M, HOUGH O, LIU M Y. Cell death and ischemia-reperfusion injury in lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2022, 41 (8): 1003-1013. DOI: 10.1016/j.healun.2022.05.013.

[36] LIAO W I, WU S Y, WU G C, et al. Ac2-26, an annexin A1 peptide, attenuates ischemia-reperfusion-induced acute lung injury [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (8): 1771. DOI: 10.3390/ijms18081771.

[37] RUARO B, SALTON F, BRAGA L, et al. The history and mystery of alveolar epithelial type II cells: focus on their physiologic and pathologic role in lung [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (5): 2566. DOI: 10.3390/ijms22052566.

[38] ZHANG J J, ZHOU J R, YU Y F, et al. Sesamin induces the transdifferentiation of type II alveolar epithelial cells via AnnexinA1 and TRPV1 [J]. Lung, 2023, 201 (1): 65-77. DOI: 10.1007/s00408-023-00598-7.

[39] SHIHATA W A, PUTRA M R A, CHIN-DUSTING J P F. Is there a potential therapeutic role for caveolin-1 in fibrosis? [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 567. DOI: 10.3389/fphar.2017.00567.

[40] YAN Z B, CHENG X R, WANG T, et al. Therapeutic potential for targeting Annexin A1 in fibrotic diseases [J]. Genes Dis, 2022, 9 (6): 1493-1505. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.05.038.

[41] KUROSU K, TAKIGUCHI Y, OKADA O, et al. Identification of annexin 1 as a novel autoantigen in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. J Immunol, 2008, 181 (1): 756-767. DOI: 10.4049/jimmunol.181.1.756.

[42] DAMAZO A S, SAMPAIO A L, NAKATA C M, et al. Endogenous annexin A1 counter-regulates bleomycin-induced lung fibrosis [J]. BMC Immunol, 2011, 12: 59. DOI: 10.1186/1471-2172-12-59.

[43] TRENTIN P G, FERREIRA T P T, ARANTES A C S, et al. Annexin A1 mimetic peptide controls the inflammatory and fibrotic effects of silica particles in mice [J]. Br J Pharmacol, 2015, 172 (12): 3058-3071. DOI: 10.1111/bph.13109.

[44] JIA Y，MORAND E F，SONG W Q，et al. Regulation of lung fibroblast activation by annexin A1[J]. J Cell Physiol，2013，228(2)：476-484. DOI：10.1002/jcp.24156.

[45] BRAY F，FERLAY J，SOERJOMATARAM I，et al. Global cancer statistics 2018：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2018，68（6）：394-424. DOI：10.3322/caac.21492.

[46] RONG B X，CAI X G，LIU H，et al. Increased level of annexin A1 in bronchoalveolar lavage fluid as a potential diagnostic indicator for lung cancer[J]. Int J Biol Markers，2017，32（1）：e132-e140. DOI：10.5301/jbm.5000243.

[47] ELAKAD O，LI Y C，GIESER N，et al. Role of annexin A1 in squamous cell lung cancer progression[J]. Dis Markers，2021，2021：5520832. DOI：10.1155/2021/5520832.

[48] DENG C M，LIU X H，ZHANG C Q，et al. ANXA1-GSK3β interaction and its involvement in NSCLC metastasis[J]. Acta Biochim Biophys Sin，2021，53（7）：912-924. DOI：10.1093/abbs/gmab067.

[49] GUAN X Y，FANG Y，LONG J，et al. Annexin 1-nuclear factor-κB-microRNA-26a regulatory pathway in the metastasis of non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer，2019，10（4）：665-675. DOI：10.1111/1759-7714.12982.

[50] FANG Y，GUAN X Y，CAI T H，et al. Knockdown of ANXA1 suppresses the biological behavior of human NSCLC cells in vitro[J]. Mol Med Rep，2016，13（5）：3858-3866. DOI：10.3892/mmr.2016.5022.

[51] YU Z Z，LIU Y Y，ZHU W，et al. ANXA1-derived peptide for targeting PD-L1 degradation inhibits tumor immune evasion in multiple cancers[J]. J Immunother Cancer，2023，11（3）：e006345. DOI：10.1136/jitc-2022-006345.

（收稿日期：2024-07-15；修回日期：2024-12-20）

（本文编辑：崔莎）